

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テロート* (参考)
C 0 7 D 257/02		C 0 7 D 257/02	
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	C
51/00		49/02	C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 70 頁)

(21) 出願番号 特願平10-525145
 (86) (22) 出願日 平成9年11月26日 (1997.11.26)
 (85) 優先権主張日 平成11年6月4日 (1999.6.4)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 7 / 0 6 5 9 3
 (87) 国際公開番号 W O 9 8 / 2 4 7 7 4
 (87) 国際公開日 平成10年6月11日 (1998.6.11)
 (31) 優先権主張番号 1 9 6 5 2 3 8 7 . 7
 (32) 優先日 平成8年12月4日 (1996.12.4)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

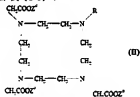
(71) 出願人 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 ベルリン (所在地なし)
 (72) 発明者 ヨハネス ブラウツェク
 ドイツ連邦共和国 ベルリン グロットカ
 ウアー シュトラッセ 55
 (72) 発明者 ヘリベルト シュミット-ヴィリッヒ
 ドイツ連邦共和国 ベルリン グレンシュ
 ラッセ 20
 (72) 発明者 ベルント ラデューヒェル
 ドイツ連邦共和国 ベルリン ゴランツシ
 ユトラッセ 132
 (74) 代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外 3 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法

(57) 【要約】

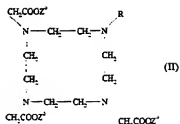
本発明は、式 (I 1) :



〔式中、Z⁺は、原子番号58〜71の金属イオン当量を表し、Rは、CHX¹-CO-NH-CHY¹-(CH¹)_n-COOH基を表し、X¹及びY¹は、互いに独立に水素原子、直鎖状又は分枝鎖状のC₁〜C₇-アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、fは、0〜9の数を表す〕で示される新規の大環状金属錯体カルボン酸に関するものである。これは、診断薬として適するカステドポリマー錯体の合成のための中間生成物として使用することができる。

【特許請求の範囲】

1. 一般式 I I :



〔式中、

 Z^+ は、原子番号 58～71 の金属イオン当量を表し、

R は、 $\text{CHX}^1 - \text{CO} - \text{NH} - \text{CHY}^1 - (\text{CH}_2)_f - \text{COOH}$ 基（式中、 X^1 及び Y^1 は、互いに独立に直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_7$ -アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、 Y^1 は、付加的に水素原子を表し、

 f は、0～9 を数を表す）

を表す）

で示される化合物。

2. Z^+ が、原子番号 64、66 及び 70 の金属イオン当量を表す、請求項 1 に記載の化合物。

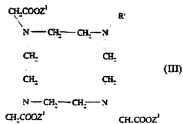
3. X^1 が、メチル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

4. Y^1 が、水素原子を表す、請求項 1 に記載の化合物。

5. f が 0、1 又は 2 の数字を表す、請求項 1 に記載の化合物。

6. 10-〔4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル〕-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体である請求項 1 に記載の化合物。

7. 請求項 1 に記載の一般式 I I の化合物の製造法において、一般式 I I I :



〔式中、

R' は、Rの意味を有するが、これに含まれるカルボキシル基は、場合により保護された形で存在しており、

Z¹ は、水素原子又はカルボキシル保護基を表す〕

で示される化合物を、場合により存在しているカルボキシル基の脱離後に、自体公知の方法で、原子番号58～71の元素の金属酸化物又は金属塩と反応させることを特徴とする、請求項1に記載の一般式

11の化合物の製造法。

8. NMR診断又はレントゲン診断用の薬剤の製造に使用するための請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法

本発明は、特許請求の範囲に記載した対象物、即ち、新規大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法に関するものである。

公知技術水準については、以下の1～23頁に公開されていない特許出願明細書PCT/EP96/02671号から引用する：

現在の画像処理法、核スピン断層撮影法(MRI)及びコンピューター断層撮影法(CT)用の臨床的に使用されている造影剤[Magnevist(登録商標)、ProHance(登録商標)、Ultravist(登録商標)及びOmniscan(登録商標)]は、肉体の細胞外空間全体に分散する。この分散空間は、肉身体積の約20%に及んでいる。

細胞外MRI造影剤は、この場合、局所的分散空間に関しては全く特殊な状況が生じるので、臨床的には、まず、大脳及び脊髄の疾病の過程の診断の際に効果的に使用されている。脳及び脊髄中には、健康な組織中の細胞外造影剤は、血液脳関門により、血管内空間を離れることができない。血液脳関門の障害を伴う病的过程の場合(例えば悪性腫瘍、炎症、脱髄性疾

患等)、脳内に、前記の細胞外造影剤にとってより高い血管透過性(透過性)を有する領域が生じる(Schmiedl他、MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn. Reson. Med. 22:288, 1991)。血管透過性の前記の障害の利用によって、病気になった組織を、健康な組織と対比して識別することができる。

脳及び脊髄の外側には、確かに上記の造影剤にとっての前記の透過性関門が存在していない(Canty他、First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84:2071, 1991)。従って、造影剤の蓄積は血管透過性に左右されるのではなく、相応する組織の細胞外空間の大きさにのみ左右されるのである。前記造影剤の使用の際の周囲の間質腔に対す

る血管の境界設定は不可能である。

血管の描写にとっては、専ら脈管空間（血管空間）中に分布している造影剤が特に望ましい。この種の血管プール剤は、核スピン断層撮影法を用いて、血行の良好な組織を血行の不良な組織から区別し、ひいては、虚血症を診断することができる。また、梗塞した組織は、脈管造影剤が使用される場合に、その貧血により周囲の健康な組織又は虚血性の組織から区別できる

。これは、例えば虚血症から心筋梗塞を区別することが問題である場合には特に重要である。

従来、心臓血管疾患（この疾患は、西側工業諸国で最も多い死亡原因である）の疑いがある患者の大部分は、侵襲性の診断検査を受けなければならない。脈管撮影の場合、現在では就中、ヨード含有造影剤を用いるX線診断が採用されている。これらの検査には、種々の欠点がある：これらは、就中、ヨード含有造影剤がNMR造影剤と比較して極めて高い濃度で使用されなければならないので、放射線負荷の危険並びに不快及び負担と結びついている。

従って、脈管空間を標識することができる（血液プール剤）NMR造影剤に需要がある。前記化合物は、良好な認容性及び高い有効性（MRIでの信号強度の増大）によって傑出しているべきである。

前記の問題の少なくとも一部を、高分子又は生体分子に結合している錯体の使用によって解決することは、これまで極めて制限されてのみ達成されていた。

従って例えば、欧州特許出願第0088695号及び同第0150844号中に記載されている錯体中の常磁性中心の数は、満足のいく画像形成にとっては十分ではない。

必要な金属イオンの数を、高分子量の生体分子中への錯体形成単位の数倍の導入によって増大させる場合には、前記生体分子の親和性及び／又は特異性の認容

不可能な損傷と結びついている（J. Nucl. Med. 24, 1158（1983））

。

高分子は、通常、血管撮影用の造影剤として適していることがある。しかし、

例えばアルブミン-G d D T P A (Radiology 1987; 162: 205) は、ラットの場合で静脈注射の24時間後に肝臓組織中に、投与量のほぼ30%になる蓄積を示している。更に、24時間で、投与量の20%が排出されるにすぎない。

高分子ポリリシン-G d D T P A (欧州特許出願公開第0233619号) は、同様に、血液ブール剤として適していることが判明した。しかし、前記化合物は、製造条件により、種々の大きさの分子の混合物からなる。ラットの場合の排泄試験の際に、前記の高分子が変化せずに糸球体濾過によって腎臓を介して排出される殊を示すことができた。あるいはまた、合成条件により、ポリリシン-G d D T P A は、糸球体濾過の際に腎臓の毛細管を通過することができず、ひいては肉体に残留する程度に大きな高分子を有していてもよい。

また、炭水化物、例えばデキストランをベースとする高分子量造影剤も記載されている (欧州特許出願公開第0326226号)。前記化合物の欠点は、通常、信号強化常磁性カチオン約5%を有するにすぎないことにある。

欧州特許出願第0430863号中に記載されたポリマーは、大きさ及び分子量についての前記のポリマーの特徴の異種性をもはや有していないので、血液ブール剤に至る途中で既に一工程で製造されている。しかしながら、これらは、完全な分離、認容性及び/又は有効性の点で依然として希望を残している。

P C T / E P 96 / 02671号中に記載されているように、錯体形成配位子を備えた空素含有カスケードポリマー、原子番号20~29、39、42、44又は57~83のイオン少なくとも16個並びの場合による無機及び/又は有機塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンからなり、場合によりアシル化したアミノ基を有する錯体が、驚異的なことに前記の欠点のないNMR診断薬及びX線診断薬の製造に適することが見いだされた。

前記の特許明細書中で記載された錯体形成するカスケードポリマーは、一般式I:



〔式中、

Aは、塩基多重度aの窒素含有カスケード核を表し、

X及びYは、互いに独立に、再生成物の多重度xもしくはyの直接結合又はカスケード再生単位を表し、

Z及びWは、互いに独立に、再生成の多重度zもしくはwのカスケード再生単位を表し、

Kは1、錯形成剤の基を表し、

aは、2～12の数字を表し、

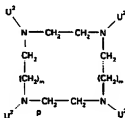
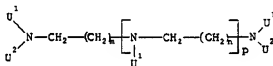
x、y、z及びwは、互いに独立に、1～4の数字を表す

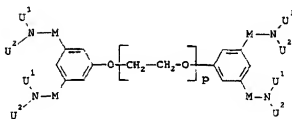
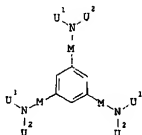
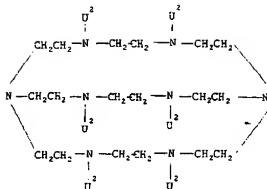
によって記載することができる、

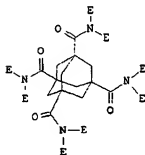
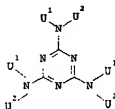
但し、少なくとも2個の再生単位が異なり、かつ $16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$ が多重度の生成物と見なされる。

カスケード核Aとしては、以下のものが適している：

窒素原子、







この場合、

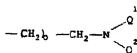
m及びnは、1～10の数字を表し、

pは、0～10の数字を表し、

U^1 は、 Q^1 又はEを表し、

U^2 は、 Q^2 又はEを表し、

Eは、基：



(式中、

α は、1～6の数字を表し、

Q^1 は、水素原子又は Q^2 を表し、

Q^2 は、直接結合を表す)

の意味を表し、

Mは、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキレン鎖を表すが、これは、場合により酸素原子1～3個によって中断されている及び/又は場合によりオキシ基1～2個で置換されており、

R^0 は、分枝鎖状又は直鎖状の $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボン酸基を表すか又は



を表し、

この場合、 Q^2 の数は、塩基多重度 a に相応する。

窒素原子は、カスケード核の極めて単純な場合を表すが、該カスケード核の第一の「内側層」(第1世代)中の3個の結合(塩基多重度 $a=3$)は、3種の再生単位XもしくはY(Xが、直接結合を表す場合)もしくはZ(X及びYが、それぞれ直接結合を表す場合

)が占めており;別の表現をするなら:基礎をなすカスケード開始物の3個の水素原子は、3種の再生単位XもしくはYもしくはZによって置換されているアンモニア($A(H)_3 = NH_3$)である。この場合、カスケード核A中に含まれる Q^1 の数は、塩基多重度 a を表す。

再生単位x、Y、Z及びWは、 $-NQ^1Q^2$ -基を有しているが、この場合、 Q^1 は、水素原子又は Q^2 を表し、 Q^2 は、直接結合を表す。それぞれの再生単位(例えばX)中に含まれる Q^2 の数は、前記単位の再生多重度(例えばXの場合にはx)に相応する。全ての多重度 $a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w$ の生成物は、カスケードポ

リマー中で結合した錯体形成基Kの数になる。本発明によるポリマーは、少なくとも16個、多くとも64個の基Kを分子中に有しており、これらが、上記の原子番号の元素の、それぞれ1個から最大3個（二価のイオンの場合）、有利に1個のイオンを結合していることがある。

最後の世代、即ち、錯体形成基Kに結合した再生基Wは、NH基（ Q^1 が水素原子の意味を有し、 Q^2 が直接結合である $-NQ^1Q^2$ ）を介してKに結合しているのに対して、前記の再生単位は NHQ^2 -基（例えばアシル化反応によって）並びに NQ^2Q^2 -基（例えばアルキル化反応）を介して互いに結合していることがある。

カスケードポリマー錯体は、最大10世代（即ち、分子中に再生単位X、Y及びZのそれぞれ1個だけよりも多く存在していてもよい）、しかし、有利に2〜4世代を有しているが、この場合、分子中の再生単位の少なくとも2個は異なる。

有利なカスケード核Aとしては、

mが、1〜3の数、特に有利に1の数を表し、

nは、1〜3の数、特に有利に1の数を表し、

pは、0〜3の数、特に有利に1の数を表し、

oは、1の数を表し、

Mは、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH_2CO-$ 基を表し、

R^0 は、 $-CH_2NU^1U^2-$ 、 CH_3- 基又は NO_2- 基を表す場合には、
上記の一般式には含まれないものが挙げられる。

他の有利なカスケード開始物A（H）。としては、例えば以下のものが挙げられる：

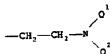
（括弧の中には、多重度aが次の世代の合成のために使用する以下の一置換基もしくは二置換基の場合のために記載されている）

トリス（アミノエチル）アミン（a=6もしくは3）；トリス（アミノプロピル）アミン（a=6もしくは3）；ジエチレントリアミン（a=5もしくは3）；トリエチレンテトラミン（a=6もしくは4）；テト

ラエチレンペンタミン ($a=7$ もしくは 5) ; 1, 3, 5-トリス (アミノメチル) ベンゾール ($a=6$ もしくは 3) ; トリメチン酸トリアミド ($a=6$ もしくは 3) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン ($a=3$) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン ($a=4$) ; 1, 4, 7, 10, 13-ペンタアザシクロペンタデカン ($a=5$) ; 1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン ($a=4$) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン ($a=6$) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-デカアザシクロトリアコンタン ($a=10$) ; テトラキス (アミノメチル) メタン ($a=8$ もしくは 4) ; 1, 1, 1-トリス (アミノメチル) エタン ($a=6$ もしくは 3) ; トリス (アミノプロピル) -ニトロメタン ($a=6$ もしくは 3) ; 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン ($a=6$ もしくは 3) ; 1, 3, 5, 7-アダマンタンテトラカルボン酸アミド ($a=8$ もしくは 4) ; 3, 3', 5, 5' -ジフェニルエーテル-テトラカルボン酸アミド ($a=8$ もしくは 4) ; 1, 2-ビス [フェノキシエタン] -3', 3'', 5', 5'' -テトラカルボン酸アミド ($a=8$ もしくは 4) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16, 21, 24 -オクタアザビシクロ [8. 8. 8] ヘキサコサン ($a=6$) 。

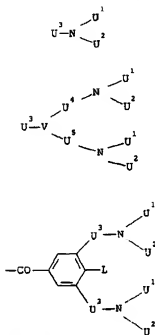
カスケード核Aとしての定義、ひいてはカスケード

核及び第一の再生単位の分離を純粹に形式的に、ひいては望ましいカスケードポリマー錯体の実際の合成構造とは独立に選択することができることが指摘される。従って、例えば例4中で使用したトリス (アミノエチル) -アミンを、カスケードA ($m=n=p=1$, $U^1=1$ の数の意味での o 及び $U^1=U^2=Q^2$ を有するEを有する第一のAについて記載した一般式を比較せよ) あるいはまた第一世代として3種の再生単位:



(Eの定義を参照のこと) を有する窒素原子と見なすことができる。

カスケード再生単位X、Y、Z及びWは、互いに独立に、
E、

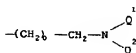


によって定義されるが、この場合、

U^1 は、 Q^1 又はEを表し、

U^2 は、 Q^2 又はEを表し、

Eは、基：



(式中、

α は、1～6の数を表し、

Q^1 は、水素原子又は Q^2 を表し、

Q^2 は、直接結合を表す)

の意味であり、

U^3 は、 $C_1 \sim C_{20}$ -アルキレン鎖を表すが、これは、

酸素原子1~10個及び/又は $-N(CO)_q-R^2$ -基1~2個、フェニレン基1~2個及び/又はフェニレンオキシ基1~2個によって中断されていてもよい及び/又はオキシ基、チオキシ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_8$ -アルキルカルボキシ基、 $C_1 \sim C_8$

-アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_8$ -アルキル基1~2個によって置換されていてもよく、この場合、

q は、0又は1の数を表し、

R^2 は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基1~2個又はカルボキシ基1個で置換されていてもよいメチル基又はエチル基を表し、

L は、水素原子又は基：



を表し、

V は、 U^4 が直接結合を表すかまたは基 M を表すと同時に U^5 が U^3 の意味を有している場合にメチン基：



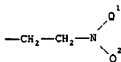
を表すか又は

V は、 U^4 及び U^5 が同一であると同時に直接結合又は基 M を表す場合に基：



を表す。

有利なカスケード再生単位X、Y、Z及びWは、上記一般式中で、
 基 U^3 が、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONHC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ を表し、
 基 U^4 は、直接結合を表すか、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ を表し、
 基 U^5 は、直接結合を表すか、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{COOH})-$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ を表し、
 基Eは、基：



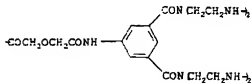
を表すものである。

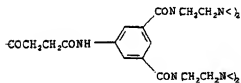
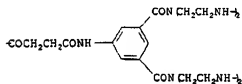
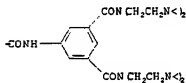
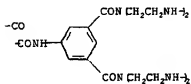
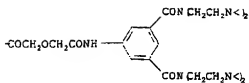
前記のカスケード再生単位X、Y、Z及びWの例としては、次のものが挙げられる：

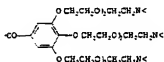
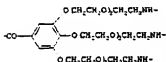
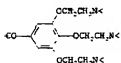
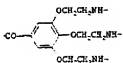
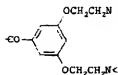
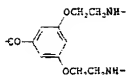
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$ ； $-\text{COCH}(\text{NH}-)(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$ ； $-\text{COCH}(\text{N}<)(\text{CH}_2)_4\text{N}<$ ； $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{C}$

$\text{H}_2\text{N}<)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{NH}-$ ； $-\text{COCH}_2\text{N}<$ ； $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$ ； $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$ ； $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)$

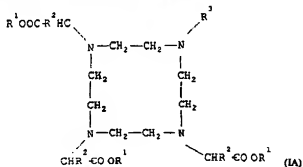
$z]_2; -\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(>)_2)]_2; -\text{C}$
 $\text{OCH}(\text{NH}-)\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-; -\text{COCH}(\text{N}(<))\text{CH}(\text{COOH})$
 $)\text{N}(<);$







錯体形成基Kは、大環状物の場合に、一般式I A：



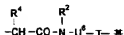
〔式中、

R^1 は、互いに独立に水素原子を表すか、原子番号2

0～29、39、42～44又は57～83の金属イオン当量を表し、

R^2 は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基1～2個又はカルボキシ基1個で置換されていてもよいメチル基又はエチル基を表し、

R^3 は、



を表し、

R^4 は、直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ -アルキル鎖を表すが、これは、酸素原子1～10個、フェニレン基1個、フェニレンオキシ基1個によって中断されていてもよい及び／又はヒドロキシ基1～5個、カルボキシ基1～3個、フェニル基1個によって置換されていてもよく、

U^6 は、イミノ基1～4個、フェニレン基1～3個、フェニレンオキシ基1～3個、フェニレンイミノ基1～3個、アミド基1～5個、ヒドラジド基1～2個、カルボニル基1～5個、エチレンオキシ基1～5個、尿素基1個、チオ尿素1個、カルボキシアルキルイミノ基1～2個、エステル基1～2個、酸素原子1～10個、硫黄原子1～5個及び／又は窒素原子1～5個を有していてもよい及び／又はヒドロキシ基1～5個、メルカプト基1～2個、オキシ基1～5個、チオキシ基1～5個、カルボキシ基1～

3個、カルボキシアルキル基1～5個、エステル基1～5個及び／又はアミノ基1～3個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ -アルキレン基を表すが、この場合、含有されていてもよいフェニレン基は、カルボキシ基1～2個、スルホン基1～2個又はヒドロキシ基1～2個によって置換されていてもよく、

Tは、 $-\text{CO}-\alpha$ -基、 $-\text{NHCO}-\alpha$ -基又は $-\text{NHCS}-\alpha$ -基を表し、 α は、最終世代、再生単位Wの末端窒素原子への結合部位を表す

によって表される。

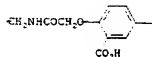
有利な錯体形成基Kとしては、上記の式I A中で U^6 を表す $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ -アルキレン鎖、有利に $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ -アルキレン鎖が、基： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{NHCSNHC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を有している及び／又は基： $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CHCOOH}$ によ

って置換されている基であるものが挙げられる。

U⁶ の例としては、以下の基が挙げられる：

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₆H₁₀-,
 -CH₂C₆H₅-, -CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-,

CH₂NHCOCH₂OCH₂-, -CH₂NHCOCH₂C₆H₄-,



-CH₂NHCSNH-C₆H₄-CH(CH₂COOH)CH₂-, -CH₂OC₆H₄-N(CH₂COOH)CH₂-, -CH₂NHCOCH₂O(CH₂CH₂O)₄-,
 -, -CH₂O-C₆H₄-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-,



。

R⁴ の例としては、以下の基が挙げられる：

-CH₃-, -C₆H₅-, -CH₂-COOH-, -CH₂-C₆H₅-, -CH₂-O-(CH₂CH₂-O)₄-CH₃-CH₂-OH。

この薬剤がNMR診断での使用のためのものと定められている場合には、錯体塩の中心イオンは、常磁性でなければならない。これらは、殊に原子番号21～29、42、44及び58～70の元素の二価及び三価のイオンである。適当なイオンは、例えばクロム（

III）イオン、鉄（II）イオン、コバルト（II）イオン、ニッケル（II）イオン、銅（II）イオン、プラセオジウム（III）イオン、ネオジウム（III）イオン、

1) イオン、サマリウム(III)イオン及びイットリビウム(III)イオンである。これらの極めて強力な磁性モーメントのために、ガドリニウム(III)イオン、テルビウム(III)イオン、ジスプロシウム(III)イオン、ホルミウム(III)イオン、エルビウム(III)イオン、マンガン(II)イオン及び鉄(II)イオンが特に有利である。

前記の薬剤が、X線診断での使用のためのものと定められている場合には、中心イオンは、X線の十分な吸収を達成するために、より大きな原子番号の元素から誘導されなければならない。前記の目的のためには、21~29、39、42、44、57~83の間の原子番号の元素の中心イオンを有する生理学的に認容性の錯体塩を含有する診断薬が適していることが見いだされたが、これらは、例えばランタン(III)イオン及びランタニド系の上記のイオンである。

カスケードポリマー錯体は、上記の原子番号の元素のイオン少なくとも16個を有している。

残りの酸性水素原子、即ち、中心イオンによって置換されていないものは、場合によっては完全にかまたは部分的に、無機及び/又は有機の塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンによって置換されていて

もよい。

適当な無機カチオンは、例えばリチウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン及び殊にナトリウムイオンである。有機塩基の適当なカチオンは、就中、第一級アミン、第二級アミン又は第三級アミン、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、グルカミン、N、N-ジメチルグルカミン及び殊にN-メチルグルカミンのものである。アミノ酸の適当なカチオンは、例えばリシン、アルギニン及びオルニチンのもの並びにその他の酸性又は中性のアミノ酸のアミドである。

分子量10000~80000D、有利に15000~40000Dを有する化合物は、冒頭に記載した望ましい性質を有している。これらは、その使用のために必要な大量の金属イオンを錯体中に安定結合して含有している。

これらは、高められた脈管透過性を有する領域、例えば腫瘍中に蓄積し、組織

の灌流を介して表現できるようにし、組織中の血液容量を測定し、弛緩時間もしくは血液の濃度を選択的に短縮し、かつ血管の透過性の画像処理法を提供する。かかる生理学的情報は、細胞外造影剤、例えばGd-DTPA [Magnevist (登録商標)] の使用によっては得られない。前記の視点から、現在の画像処理法、核スピン断層撮影法及びコンピューター断層撮影法の場合の使用分野：悪性腫瘍

の診断、細胞増殖抑制治療、抗炎症治療又は血管拡張治療の際の早期治療管理、低経基底部領域 (minderperfundierten Gebieten) (例えば心筋中) の早期識別、脈管疾患の際の血管撮影及び(殺菌又は感染による) 炎症の識別及び診断も判明した。

前記のカスケードポリマー錯体は、(間質及び静脈内での) リンパ管撮影のも傑出していることが判明した。

細胞外造影剤、例えばGd-DTPA [Magnevist (登録商標)] と比べた他の利点としては、診断に必要な用量の明白な減少につながる、核スピン断層撮影用の造影剤としてのより高い有効性 (より高い弛緩性

(Relaxivität)) が際立っていないなければならない。前記の造影剤は、血液に対して等浸透圧の溶液として処方することができると同時に、これによって肉体の浸透負荷が削減されるが、これは、物質の低減された毒性 (より高い毒性限界) として現れている。より少ない用量及びより高い毒性限界は、現在の画像処理法造影剤適用の安全性の顕著な向上につながる。

通常、約5%の信号増幅性の常磁性カチオンを有しているにすぎないと記載されている炭素水和物、例えばデキストランをベースとする高分子量造影剤 (欧州特許出願公開第0326226号) と比較して、ポリマー錯体は、通常、約20%の常磁性カチオンの割合を示している。従って、前記の高分子は、1分子あた

り極めて大きな信号増幅を生じており、これにより同時に、核スピン断層撮影に必要な用量が炭素水和物ベースの高分子量造影剤に比して著しく少ないことにつながっている。

前記のポリマー錯体は、血管空間を緩徐にのみ離れることができるのには十分

に大きいが、しかし、300～800 Åの大きさの腎臓の毛細管を更に通過することができるには十分に小さい。

公知技術水準の別の前記のポリマー化合物と比較して、前記のカスケードポリマー錯体は改善された排泄挙動、高い有効性、大きな安定性及び／又は良好な認容性により顕著である。

大環状カスケードポリマー錯体は、一般式 I' :



〔式中、

Aは、塩基多重度aの窒素を有するカスケード核を表し、

X及びYは、互いに独立に直接結合又は再生多重度xもしくはyのカスケード再生単位を表し、

Z及びWは、互いに独立に再生多重度zもしくはwのカスケード再生単位を表し、

、

aは、2～12の数を表し、

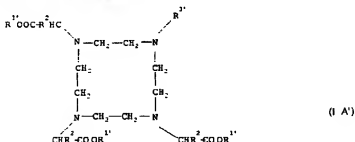
x、y、z及びwは、互いに独立に1～4の数を表し、

βは、最終世代の末端NH基、再生単位Wの結合部位

を表すが、

但し、少なくとも2個の再生単位は、異なっており、かつ $16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$ が多重度の生成物と見なされる]

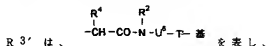
で示される化合物と、一般式 I' A :



〔式中、

R^1 は、互いに独立に水素原子、原子番号20～29、39、42～44又は57～87の金属イオン当量又は酸保護基を表し、

R^2 は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基1～2個又はカルボキシ基1個によって置換されていてもよいメチル基又はエチル基を表し、



R^4 は、酸素原子1～10個、フェニレン基1個、フェニレンオキシ基1個によって中断されていてもよい及び/又はヒドロキシ基1～5個、カルボキシ

1～3個、フェニル基1個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $C_1 \sim C_{80}$ -アルキル鎖を表し、

U^6 は、イミノ基1～5個、フェニレン基1～3個、フェニレンオキシ基1～3個、フェニレンイミノ基1～3個、アミド基1～5個、ヒドラジド基1～2個、カルボニル基1～5個、エチレンオキシ基1～5個、尿素基1個、チオ尿素基1個、カルボキシアルキルイミノ基1～個、エステル基1～2個、酸素原子1～10個、硫黄原子1～5個及び/又は窒素原子1～5個を有していてもよい及び/又はヒドロキシ基1～5個、メルカプト基1～個、オキシ基1～5個、チオキシ基1～5個、カルボキシ基1～3個、カルボキシアルキル基1～5個、エステル基1～5個及び/又はアミノ基1～3個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $C_1 \sim C_{80}$ -アルキレン基を表すが、この場合、場合により含まれているフェニレン基は、カルボキシ基1～2個、スルホン基1～2個又はヒドロキシ基1～2個によって置換されていてもよく、

T^7 は、 $-C^8(O)-$ 基、 $-COOH-$ 基、 $-N=C=O-$ 基又は $-N=C=S-$ 基を表し、

$C^8(O)$ は、活性化されたカルボキシル基を表すが、但し、 K^9 が錯体を表す限り、置換基 R^1 の少なくとも2個（二価の金属の場合）もしくは3個（三価の

金属の場合）は、上記の元素の金属イオン当量を表し、望ましい場合には更に無

機塩基及び／又は有機塩基との塩の形でカルボキシル基、アミノ酸又はアミノ酸アミドが存在しているものとする]

で示される錯体又は錯形成剤 K' と反応させ、場合により存在する保護基を脱離させ、こうして得られたカスケードポリマーを、 K' が錯形成剤を表す限り、公知の方法で、原子番号20～29、39、42、44又は57～83の元素の少なくとも1種の金属酸化物又は金属塩と反応させ、引き続き場合により、こうして得られたカスケードポリマー錯体中になお存在する酸性水素原子を、無機塩基及び／又は有機塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンによって完全にまたは部分的に置換させ、場合により更に存在する有利末端アミノ基を望ましい場合には金属錯化の前又は後にアシル化させることによって製造される。

R^1 が α -ブチルの意味である一般式I'Aの錯体形成剤との反応は開示されている。

一般式I'Aの錯体及び錯形成剤は、実験部分に記載された指示によるかもしくは同様にしてもしくは文献により公知の方法（例えば欧州特許出願第0512661号、同第0430863号、同第0255471号及び同第0565930号を見よ）により製造される。

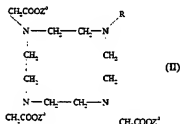
従って、一般式I'Aの化合物の製造は、酸保護基

R^1 とは独立に上記の方法により遊離酸官能基に変換することができる保護された酸官能基の意味でか又は文献により公知の方法により脱ブロック化させ [Th. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, John Wiley & sons (1991年)、第309～385頁]、引き続きイソシアネートもしくはイソチオシアネートに変換することができる [Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), E4, 第742～749頁、第837～843頁、Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1983年)] 保護されたアミン官能基の意味で、官能基 T' の前駆物質として基 T'' を使用することによって行うことができる。かかる化合物は、実験部分に記載された指示によるかもしくは同様に、適当な α -ハロゲンカルボン酸アミドを用いる環状物のモノアルキル化 [非プロトン性溶剤中、例えばクロロホルム中] によって製造可能である

。

更に、カップリング反応、出発物質、望ましい金属イオンの導入、医薬品の製造及び投与等についての詳細に関しては、国際公開番号WO96/01655号、殊に第22～33頁を指摘しておく。

本発明は、PCT/EP96/02671号及びPCT/EP95/02577号の一般式Iのカスケードポリマー錯体の合成のための中間生成物として使用することができる式II：



〔式中、

Z^0 は、原子番号58～71の金属イオン当量を表し、

Rは、 $\text{CHX}^1 - \text{CO} - \text{NH} - \text{CHY}^1 - (\text{CH}_2)_r - \text{COOH}$ 基（式中、 X^1 及び Y^1 は、互いに独立に直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_7$ -アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、 Y^1 は、付加的に水素原子を表し、

fは、0～9を数を表す）

を表す]

で示される新規の大環状金属錯体カルボン酸に関するものである。

欧州特許出願公開第430863号明細書、ドイツ連邦共和国特許出願公開第19549286号明細書、同第19525924号明細書及び同第4344460号明細書中に記載されたカスケードポリマー錯体の合成法のいずれも、本発明による式IIの金属錯体カルボン酸を使用していない。

基 X^1 もしくは Y^1 については、例としてメチル、エチル、プロピル、ブチルも

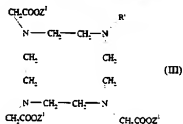
しくは水素、メチル、イソプロピル、フェニル及びベンジルが挙げられる。メチルもしくは水素が有利である。

係数 f は、有利に 0、1 又は 2 の数を表す。

上記のランタニドの中では、ガドリニウム、ジスプロシウム及びイットリビウムが有利である。

望ましいカスケードポリマー錯体にするための式 I I の新規の大環状金属錯体カルボン酸の反応は、文献により公知の方法、例えば B. Belleau, G. Malek, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1651 (1968 年) と同様に行われる。こうして得られた生成物は、本発明による式 I I の金属錯体カルボン酸を使用せずに合成したカスケードポリマー錯体よりも少ない副生成物分布を有している。

本発明による一般式 I I の化合物の合成は、一般式 I I I :



〔式中、

R^1 は、 R の意味を有するが、この場合、その中に含

まれているカルボキシル基は保護された形で存在していてもよく、

Z^1 は、水素原子またはカルボキシル保護基を表す〕

で示される化合物を、場合により存在するカルボキシル保護基の脱離後に、自己公知の方法で、原子番号 58～71 の元素の金属酸化物又は金属塩と反応させることによって行われる。

望ましい金属イオンの導入は、例えば欧州特許第 71564 号、同第 130934 号及びドイツ連邦共和国特許第 3401052 号の特許明細書中に開示されているのと同様の方法で、原子番号 58～71 の元素の金属酸化物又は金属塩（

例えば硝酸塩、酢酸塩、炭酸塩、塩化物又は硫酸鉛)を、水及び／又は低級アルコール(例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール)中に溶解又は懸濁させ、一般式ⅠⅠⅠの錯体形成剤の当モル量の溶液又は懸濁液と反応させることによって行われる。

Z^1 が、酸保護基を表す場合には、例えば直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル基、アリール基及びアルアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、ペンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ビス(p-ニトロフェニル)-メチル基並びにトリアルキルシリル基が該当する。t-ブチル基が有利である。

保護基の脱離は、当業者に公知の方法により、例え

ば加水分解、水素化分解、 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の温度での水性アルコール性溶液中でのアルカリを用いるエステルアルカリ性鹸化、鉱酸を用いる酸性鹸化又は第三ブチルエステルの場合にはトリフルオロ酢酸を用いることによって行われる[protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991]。

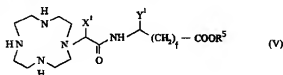
一般式ⅠⅠⅠの化合物は、一般式ⅠⅣ：



〔式中、

Z^1 は、上記の意味を有し、H a l は、塩素、臭素又はヨウ素を表す]

で示される化合物の α -ハロゲンカルボン酸エステルもしくは α -ハロゲンカルボン酸と、一般式Ⅴ：



〔式中、

R^5 は、水素原子又は酸保護基を表し、

X^1 、 Y^1 及び f は、上記の意味を有する〕で示される化合物との反応によって得

ることができる。

Z^1 及び R^5 が、それぞれ酸保護基を表す場合には、これらは、異なる意味を有していてもよいので、 Z^1

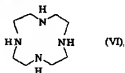
(例えばベンジル) は、場合により選択的に (例えば水素化分解によって) R^5 保護基 (例えば t -ブチル) の存在下に脱離させることができる。

Z^1 が酸保護基を表す場合には、反応は、有利に溶剤中、例えば塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、低級アルコール、例えばメタノール、エタノール及びイソプロパノール並びに上記溶剤と水との混合物中で行われる。

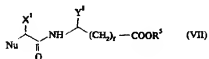
エダクトとしてのハロゲン化カルボン酸の使用の際には、有利に水中で作業される。

酸捕捉剤としては、有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン又は無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸リチウムが用いられる。アルキル化は、0～100℃の温度、しかし、有利に20～80℃で実施される。

一般式Vの化合物は、環状物(式VI)：



と一般式VII：



〔式中、

X^1 、 Y^1 、 R^5 及び f は、上記の意味を有し、 Nu は、脱離基を表す] で示される化合物との反応によって得られる。脱離基としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート、トシレート又はトリフレートが挙げられる。

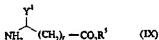
この反応は、溶剤中、例えばクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはまた水中で、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度、しかし有利に $20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で行われる。望ましい場合には、有機塩基又は無機塩基を添加することができる。例としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムが挙げられる。

一般式 VII の化合物は、一般式 $VIII$:



[式中、

Nu 及び X^1 は、上記の意味を有する] で示される化合物と一般式 IX :



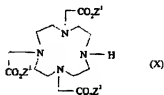
[式中、

Y^1 、 f 及び R^1 は、上記の意味を有する] で示される化合物との反応によって得られる。

この反応は、ペプチド化学の当業者に公知の方法により行われる。従って、例えば一般式 $VIII$ の酸から誘導体、例えば酸塩化物、酸臭化物又は活性エステル (例えば NHS -エステル) を製造することができるが、これは、アミノ酸で (場合により末端保護されて) 縮合される。

一般式 $VIII$ の化合物並びにその酸塩化物及び酸臭化物は、市販により入手可能である。一般式 IX の化合物は、同様に遊離アミノ酸としてか又は保護された形で市販により入手可能である。

また、一般式ⅠⅠⅠの化合物は、場合により存在する酸保護基の脱離後に、一般式Ⅹ：



〔式中、 Z' は、上記の意味を有する〕で示される化合物と一般式ⅤⅠⅠの化合物との反応によって得るこ

とができる。

この反応は、溶剤中、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は低級アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール並びにこれらと水との混合物中で行われるが；あるいはまた、純水中で作業することもできる。一般に、 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で作業する。

酸捕獲剤としては、有機塩基又は無機塩基が使用される。例としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。また、水素化金属、例えば水素化ナトリウム、水素化カルシウムを使用することもできるが、非プロトン性溶剤の場合だけである。

ヨウ化物の触媒量の添加は、有利であることが判明した。例としては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム又はテトラブチルアンモニウムヨウ化物が挙げられる。

一般式ⅠⅠの本発明による金属錯体の精製は、例えばシリカゲル又はR P-18によるクロマトグラフィーによって行われる。

一般式ⅠⅠの本発明による金属錯体の大部分は、アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノールあるいはまたこれらと水との混合物から品

出させることができる。

本発明による金属錯体をアルコール又はアルコールと水との混合物中に溶解させること及びアセトンの滴加によって沈殿させることが有用であることも判明した。

本発明による金属錯体カルボン酸の乾燥は、有利に、真空中で、20℃～200℃の温度、有利に50℃～130℃の温度で、約6時間から3日間で行われる。

こうして得られた一般式ⅠⅠの金属錯体カルボン酸は、湿分の遮断下に貯蔵され、かつカップリング反応に直接使用することができる。

全体として、一般式ⅠⅠの本発明による金属錯体カルボン酸を用いて、より少ない副生成物含量を有するカスケードポリマー錯体を合成できる重要な中間生成物を提供することができる。

以下の例1～3は、PCT/EP96/02671号中に記載されているように大環状配位子のカップリングを用いるポリマー錯体の合成の説明に用いられる。

例 1

a) ビス [2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -エチル] -アミン

ジエチレントリアミン51.5g (500ミリモル) 及びトリエチルアミン139ml (1モル) をジクロロメタン中に溶解させ、かつ20℃でジクロロメタン中のベンジルシアノギ酸塩 (Fluka) 161g を添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。反応の終了後に、排出下に蒸発させ、残分をジエチルエーテルの中に入れ、有機相を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、かつ硫酸ナトリウムにより乾燥させる。濾液にヘキサンを添加し、沈殿物を濾別し、かつ乾燥させる。

収量: 163.4g (理論値の88%)

元素分析:

計算値: C64.67 H6.78 N11.31

実測値: C64.58 H6.83 N11.28

b) N, N, N', N', N'', N'' -ヘキサキス [2- (ベンジルオキシカル

ルボニルアミノ) - エチル] - トリメシン酸トリアミド

トリメシン酸-酸塩化物 (Aldrich) 13.27 g (50ミリモル) 及びトリエチルアミン 34.7 ml (250ミリモル) をジメチルホルムアミド (DMF) 中に溶解させ、0℃で例1a) 中で記載したアミン 65.0 g (175ミリモル) を添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。この溶液を真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチルを用いてシリカゲルによりクロマトグ

ラフィー処理する。

収量: 39.4 g (理論値の62%)

元素分析:

計算値: C 65.24 H 5.95 N 9.92

実測値: C 65.54 H 5.95 N 9.87

d) N° , N° - ビス (N , N' - ジベンジルオキシカルボニル-リシル) - リシン、保護された "トリ-リシン"

リシン-ヒドロクロリド 3.6 g (20ミリモル) 及びトリエチルアミン 6.95 ml (50ミリモル) を DMF 中に溶解させ、 N° , N° - ジベンジルオキシカルボニル-リシン-p-ニトロフェニルエステル (Bachem) 26.8 g (50ミリモル) を添加し、かつ室温で2日間攪拌する。反応の終了後に、真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチルの中に入れ、かつ希塩酸と一緒に振り出す。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、溶剤を蒸発させ、かつ残分を酢酸エチル/エタノールを用いて段階勾配でクロマトグラフィー処理する。

収量: 10.7 g (理論値の57%)

元素分析:

計算値: C 63.95 H 6.65 N 8.95

実測値: C 63.63 H 6.69 N 8.93

d) N , N , N' , N' , N'' , N'' - ヘキサキス [2-(トリリシル-アミノ) - エチル] - トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-2,4-量体ポリアミン

例1 b) 中で記載したヘキサベンジルオキシカルボニルアミン1.27 g (1ミリモル)を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%の臭化水素を添加する。60分後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じたヘキサアミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、かつ更に精製せずに、更に下記の反応に使用する。

収量: 0.95 g (定量的)

例1 c) 中で記載した保護された“トリリーシン”7.0 g (7.5ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.2 g (7.5ミリモル)及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 (TBTU; peboc Limited, UK) 2.4 g (7.5ミリモル)をDMF中に溶解させ、かつ15分間攪拌する。前記の溶液に、引き続きN-エチルジイソプロピルアミン5.16 ml (30ミリモル)及び

上記のヘキサアミンヒドロプロミド0.95 g (1ミリモル)を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。反応の終了後に真空中で蒸発させ、かつ残分を酢酸エチル/エタノール(2:1)を用いてシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する。

収量: 4.55 g (理論値の76%)

元素分析:

計算値: C64.35 H6.71 N10.52

実測値: C64.08 H6.57 N10.29

e) N-(2-ブロムプロピオニル)グリシンベンジルエステル

塩化メチレン400 ml中のp-トルオールスルホン酸グリシンベンジルエステル100 g (296.4ミリモル)及びトリエチルアミン33.0 g (326.1ミリモル)に、0℃で2-ブロムプロピオン酸クロリド55.9 g (326.1ミリモル)を滴加する。温度が、5℃を上回らないようにする。添加の終了後に、0℃で1時間攪拌し、引き続き室温で2時間攪拌する。これに、氷水500 mlを添加し、水相を10%の塩酸水溶液塩酸でpH2に調節する。有機相を分離し、かつ5%の苛性ソーダ水溶液300 ml及び水400 mlでそれぞれ1回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させ

て乾燥物にする。残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末 68.51 g (理論値の75%)

融点：69~70℃

元素分析：

計算値：C 48.02 H 4.70 N 4.67 Br 26.62

実測値：C 47.91 H 4.82 N 4.51 Br 26.47

f) 1-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

クロロホルム 600 ml 中に溶解した 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン 55.8 g (324.4 ミリモル) に、例 1 e) からの目的化合物 50 g (162.2 ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。これに水 500 ml を添加し、有機相を分離し、かつ該有機相を水 400 ml で更にそれぞれ 2 回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する(展開剤：クロロホルム/メタノール/25%のアンモニア水溶液=10/5/1)。

収量：若干黄色い粘性の油状物 40.0 g [使用した

1 e) に対する理論値の63%]。

元素分析：

計算値：C 61.36 H 8.50 N 17.89

実測値：C 61.54 H 8.68 N 17.68

g) 10-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1, 4, 7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン(臭化ナトリウム錯体)

アセトニトリル 300 ml 中の、例 1 f) からの目的化合物 20 g (51.08 ミリモル) 及び炭酸ナトリウム 17.91 (169 ミリモル) にブロム酢酸-第三ブチルエステル 33 g (169 ミリモル) を添加し、かつ 60℃ で 24 時間攪拌する。これを 0℃ にまで冷却し、塩から濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する(展開剤：酢

酸エチルエステル/エタノール：15/1)。生成物を含有する画分を蒸発させ、かつ残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末34.62g（理論値の81%）

融点：116～117℃

元素分析：

計算値：C54.54 H7.59 N8.37 Na2.74 Br9.56

実測値：C54.70 H7.65 N8.24 Na2.60 Br9.37

h) 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン(臭化ナトリウム錯体)

例1gからの目的化合物30g(35.85ミリモル)をイソプロパノール500ml中に溶解させ、かつパラジウム触媒(10%Pd/C)3gを添加する。これを、室温で一晩水素化させる。これを、触媒から濾別し、濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつアセトンから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末22.75g（理論値の85%）

融点：225℃（分解）

元素分析：

計算値：C49.86 H7.69 N9.38 Na3.07 Br10.71

実測値：C49.75 H7.81 N9.25 Na2.94

Br10.58

i) N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする24量体N-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミド^{*})

例1d)中で記載したポリ-ベンジルオキシカルボニルアミン6.0g(1ミリモル)を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた2,4-アミン-ヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させ

る。

前記の例1 h) 中で記載した酸35.84 g (48ミリモル) をDMF中に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.35 g (48ミリモル)、TB TU (peboc Limited, UK) 15.41 g (48ミリモル) 及びN-エチルジイソプロピルアミン49.3 ml (288ミリモル) を添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き、上記の24-アミンヒドロブロミド(1ミリモル) を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留する油状物を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢

酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水の中に入れ、pH 7に調節し、YM3 Amicon (登録商標) 一限外濾過膜により低分子量含量から精製し、滯留物を最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 13.5 g (理論値の83%)

H₂O含量 (Karl-Fischer): 6.2%

元素分析 (無水物質に対して):

計算値: C45.82 H6.09 N15.07 Na10.79

実測値: C45.56 H6.15 N14.80 Na10.52

*) DO3A=1, 4, 7-トリス (カルボキシメチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

k) N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス [2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメチン酸トリアミドをベースとするN-(5-DO3A-イルー-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミドの24量体Cd錯体

前記の例1 i) 中で記載した錯体形成酸8.13 g (0.5ミリモル) を水中で希塩酸でpH 3に調節し、Cd:O₂ 2.17 g (6ミリモル) を添加し、80℃で30分間攪拌し、冷却後のpH 7に調節し、かつ

YM3 AMICON (登録商標) 一限外濾過膜により脱塩する。滯留物を、最終的に薄膜

濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：8.89 g (理論値の92.1%)

H₂O含量 (Karl-Fischer)：9.6%

Gd測定 (AAS)：19.6%

元素分析 (無水物質に対して)：

計算値：C 40.26 H 5.35 N 13.24 Gd 21.62

実測値：C 39.98 H 5.51 N 13.42 Gd 21.37

例 2

a) 2-ブロムプロピオニル-β-アラニン-ベンジルエステル

塩化メチレン400 ml中の、p-トルオールスルホン酸-β-アラニンベンジルエステル100 g (285ミリモル) 及びトリエチルアミン31.67 g (313ミリモル) に、0℃で2-ブロムプロピオン酸クロリド53.65 g (313ミリモル) を滴加する。温度が、5℃を上回らないようにする。添加の終了後に、0℃で1時間攪拌し、引き続き室温で2時間攪拌する。これに、氷水500 mlを添加し、水相を10%の塩酸水溶液でpH2に調節する。有機相を分離し、5%の塩酸水溶液300 ml、5%のソーダ水溶液300 ml及び水400 mlでそれぞれ1回洗浄す

る。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：白色の結晶性粉末71.36 g (理論値の78%)

元素分析：

計算値：C 48.46 H 7.51 N 4.35 Br 24.80

実測値：C 48.29 H 7.65 N 4.25 Br 24.61

b) 1-[5-(ベンジロキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

クロロホルム600 ml中に溶解した1,4,7,10-テトラアザシクロデカン53.32 g (310ミリモル) に、例2 a) からの目的化合物50 g (155.2ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。これに、水500 ml

1 を添加し、有機相を分離し、かつ該有機相を水400mlで更にそれぞれ2回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する（展開剤：クロロホルム／メタノール／25%のアンモニア水溶液：10／5／1）。

収量：若干黄色い粘性の油状物38.39【使用した

2a) に対する理論値の61%】。

元素分析：

計算値：C62.20 H8.70 N17.27

実測値：C62.05 H8.81 N17.15

c) 10- [5- (ベンジルオキシカルボニル) -1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル] -1, 4, 7-トリス (第三ブトキシカルボニルメチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン (臭化ナトリウム錯体)

アセトニトリル300ml中の、例2b) からの目的化合物20g (49.32ミリモル) 及び炭酸ナトリウム17.28g (163ミリモル) に、ブロム酢酸-第三ブチルエステル31.8g (163ミリモル) を添加し、かつ60℃で24時間攪拌する。これを、0℃にまで冷却し、塩から濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する（展開剤：酢酸エチルエステル／エタノール=10／1）。生成物を含有する画分を蒸発させ、かつ残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末31.89g (理論値の76%)

元素分析：

計算値：C55.05 H7.70 N8.23 Na2.69 Br9.40

実測値：C55.17 H7.85 N8.10 Na2.51 Br9.30

d) 10- [5- (カルボキシ) -1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル] -1, 4, 7-トリス (第三ブトキシカルボニルメチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン (臭化ナトリウム錯体)

例2c) からの目的化合物30g (35.26ミリモル) をイソプロパノール

500 ml中に溶解させ、かつパラジウム触媒(10%Pd/C)3gを添加する。これを、室温で一晩水素化させる。これを、触媒から濾別し、濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつアセトンから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末24.41g(理論値の91%)

元素分析：

計算値：C50.52 H7.82 N9.21 Na3.01 Br10.52

実測値：C50.41 H7.95 N9.10 Na2.91 Br10.37

e) N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする24量体N-(6-D03A-イル-5-オキシ-4-アザヘプタノイル)-カスケードポリアミド

例1d)中で記載したポリ-ベンジルオキシカルボニルアミン6.0g(1ミリモル)を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24-アミン-ヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させる。

前記の例2d)中で記載した酸36.52g(48ミリモル)をDMF中に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.35g(48ミリモル)、TB TU (Peboc Limited, UK) 15.41g(48ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン49.3ml(288ミリモル)を添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き上記の24-アミンヒドロプロミド(1ミリモル)を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留油状物を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水

の中に入れ、pH7に調節し、YM3 Amicon(登録商標)-限外濾過膜により低分子含量から精製し、滯留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：14.4g(理論値の85%)

H₂O含量(Karl-Fischer)：8.7%

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 46.82 H 5.98 N 14.79 Na 10.59

実測値：C 47.04 H 6.23 N 14.96 Na 10.26

f) N, N', N'', N''', N''''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとするN-(6-DO3A-イルー5-オキソ-4-アザヘプタノイル)-カスケードポリアミドの24量体Cd錯体

前記の例2e)中で記載した錯体形成酸8.5g(0.5ミリモル)を、水中で希塩酸でpH3に調節し、Cd₂O₃2.17g(6ミリモル)を添加し、80℃で30分間攪拌し、冷却後にpH7に調節し、かつYM3 AMICON(登録商標)-限外濾過膜により脱塩する。滯留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：8.50g(理論値の88%)

H₂O含量(Karl-Fischer)：7.9%

Gd測定(AAS)：19.4%

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 41.12 H 5.52 N 12.99 Gd 21.21

実測値：C 40.86 H 5.34 N 13.25 Gd 20.95

例 3

a) N, N'-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3-[カルボキシメトキシアセチル]-3-アザペンタン-1, 5-ジアミン

例1a)中で記載したビス(ベンジルオキシカルボニル-アミノエチル)アミン37.14g(100ミリモル)をDMF中に溶解させ、氷浴中で無水ジグリコール酸(Janssen Chimica)17.4g(150ミリモル)及びトリエチルアミン21ml(150ミリモル)を添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。この溶液を真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチル中に入れ、希塩酸を用いて振り出す。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、乾燥剤の濾過後に、ヘキサンの添加によって結晶化させる。

収量：41.4 g (理論値の85%)

元素分析：

計算値：C59.13 H6.00 N8.62

実測値：C58.99 H5.93 N8.70

b) N, N', N'', N'''-テトラキス

{8-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-エチル]-5-オキソ-3-オキサオクタノイル} 環状物

1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン (環状物; Fluka) 345 mg (2ミリモル) を、トルオールとの共沸により脱水させる。トルオール中の環状物の冷却した溶液に、室温で、テトラヒドロフラン (THF) 中のN, N'-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3-[カルボキシメトキシアセチル]-3-アザペンタン-1, 5-ジアミン [例3a)] 4.88 g (10ミリモル) の溶液並びに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ; Fluka) 2.47 g (10ミリモル) を添加し、かつ一晚攪拌する。反応の終了後に、生成物を、ヘキサンの添加によって沈殿させ、溶剤から傾滴除去し、THF/ヘキサン、引き続きTHF/トルオールから更に1回沈殿させる。真空中での乾燥後に淡黄色の固体2.78 g (理論値の68%) が得られる。

元素分析：

計算値：C60.93 H6.29 N10.93

実測値：C60.68 H6.40 N10.97

c) N, N', N'', N'''-テトラキス {8-ベ

ンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-エチル]-5-オキソ-3-オキサオクタノイル} 環状物とN⁺, N⁺-ビス(リシル)-リシン ("トリ-リシン") とから縮合された3,2-アミンをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-3,2-ポリアミン

例3b) 中で記載したオクタ-ベンジルオキシカルボニルアミン2.05 g (

1 ミリモル) を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%臭化水素を添加する。90分後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じたオクタアミン-ヒドロブロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、更に精製せずに、更に下記の反応に使用する。

収量: 1.6 g (定量的)

例1c) 中で記載した保護された“トリ-リシン”9.4 g (10ミリモル)、1-ヒドロキシペンソトリアゾール1.5 g (10ミリモル) 及び2-(1H-ベンソトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU; peboc Limited, UK) 3.2 g (10ミリモル) をDMF中に溶解させ、かつ15分間攪拌する。前記の溶液に、引き続きN-エチルジイソプロ

ピルアミン5.16 ml (30ミリモル) 及び上記のオクタアミン-ヒドロブロミド1.6 g (1ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。反応の終了後に、真空中で蒸発させ、かつ残分をジクロロメタン/メタノール(10:1)を用いてシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する。

収量: 6.0 g (理論値の72%)

元素分析:

計算値: C63.32 H6.76 N10.74

実測値: C62.98 H6.91 N10.43

d) 前記の例3c) 中で記載した32量体アミンをベースとする32量体N-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミド

例3c) 中で記載した32量体ベンジルオキシカルボニルアミン8.35 g (1ミリモル) を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた32-アミン-ヒドロブロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させる。

例1h) 中で記載した酸47.8 g (64ミリモル) をDMF中に溶解させ、

1-ヒドロキシベンゾトリ

アゾール9.8g(6.4ミリモル)、TBTU(pebco Limited, UK)20.5g(6.4ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン65.7mlを添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き上記の3,2-アミンヒドロブロミド(1ミリモル)を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留油状物を氷浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水の中に入れ、pH7に調節し、YM3 Amicon(登録商標)一限外濾過膜により低分子量含量から精製し、滯留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 17.2g(理論値の76.4%)

H₂O含量(Karl-Fischer): 7.6%

元素分析(無水物質に対して):

計算値: C45.73 H6.12 N15.08 Na10.61

実測値: C45.89 H6.30 N14.84 Na10.31

e) 例3c)中で記載した3,2量体アミンをベースとするN-(5-DO3A-イルー4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミドの3,2量体Gd錯体

前記の例3d)中で記載した錯体形成酸10.4g

(0.5ミリモル)を水中で希塩酸でpH3に調節し、Gd₂O₃2.89g(8ミリモル)を添加し、80℃で30分間攪拌し、冷却後に、pH7に調節し、かつYM3 Amicon(登録商標)一限外濾過膜により脱塩する。滯留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 12.1g(理論値の91.1%)

H₂O含量(Karl-Fischer): 11.0%

Gd測定(AAS): 18.6%

元素分析(無水物質に対して):

計算値：C 40.26 H 5.39 N 13.28 G d 21.30

実測値：C 40.10 H 5.21 N 13.04 G d 21.03

同様の方法で、Y b₂ (C O₂)₃を用いてイットリウム錯体が得られる：

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 39.42 H 5.28 N 13.00 Y b 22.94

実測値：C 39.29 H 5.40 N 12.81 Y b 22.65

以下の例 4～14 は、本発明の対象の説明に用いる：

例 4

a) 10- [4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル] -
1, 4, 7, 10-テ

トラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸

例 1 h からの目的化合物 77 g (103, 1 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 500 ml 中に溶解させ、かつ室温で 3 時間攪拌する。これを蒸発させて乾燥物にし、残分を水 300 ml の中に入れ、かつこの溶液を、Reillex (登録商標) 425 PVP で充填したカラムに入れる。これを水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量：無色の吸湿性の固体 44.04 g (理論値の 84%)

含水量：6.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 47.99 H 6.99 N 14.73

実測値：C 47.83 H 7.12 N 14.55

b) 10- [4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル] -
1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水 400 ml 中に溶解した例 4 a からの目的化合物 40 g (84, 12 ミリモル) に酸化ガドリニウム 15.27 g (42, 06 ミリモル) を添加し、かつ 3

時間で90℃に昇温させる。これを蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末50.53g（理論値の93%）

含水量：2.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C36.24 H4.80 N11.12 Gd24.97

実測値：C36.35 H4.95 N10.98 Gd24.80

例 5

10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-三酢酸のジスプロシウム錯体

水200ml中に溶解した例4aからの目的化合物20g（42.06ミリモル）に酸化ジスプロシウム7.84g（21.03ミリモル）を添加し、3時間で90℃に昇温させる。蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にア

セトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末24.98g（理論値の91%）

含水量：2.7%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C35.94 H4.76 N11.03 Dy25.59

実測値：C35.85 H4.91 N10.90 Dy25.42

例 6

10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-三酢酸のイッテルビウム錯体

水200ml中に溶解した例4aからの目的化合物20g(42.06ミリモル)に、酸化イッテルビウム8.29g(21.03ミリモル)を添加し、3日で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末21.79g(理論値の78

%)

含水量：2.8%

元素分析(無水物質について計算)

計算値：C35.35 H4.68 N10.85 Yb26.81

実測値：C35.25 H4.79 N10.68 Yb26.61

例 7

a) N-(2-ブロムブチリル)-グリシンベンジルエステル

塩化メチレン500ml中のp-トルオールスルホン酸グリシンベンジルエステル100g(296.4ミリモル)及びトリエチルアミン89.98g(889.2ミリモル)に、0℃でα-ブロム酪酸クロリド65.96g(355.7ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃の間に保持する。これに5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末75.43g(理論値の81%)

元素分析：

計算値：C49.70 H5.13 N4.46 Br25.43

実測値：C49.51 H5.27 N4.31 Br25.28

b) 10-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-エチル-2-オキソ-

3-アザブチル] -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸-トリ-第三ブチルエステル

例4 aからの目的化合物50 g (159.14ミリモル)、1, 4, 7-トリス(第三ブトキシ-カルボニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン (=DO3A-トリ-第三ブチルエステル) 36.98 g (79.6ミリモル)、炭酸カリウム44 g (318.4ミリモル) 及びヨウ化カリウム1 g (60ミリモル) に、アセトニトリル500 mlを添加し、かつ還流下に12時間加熱する。これを、塩から濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。残分をジクロロメタン800 ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液それぞれ300 mlで2回抽出する。有機相を、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー処理(展開剤: ジクロロメタン/メタノール=20:1)後に、無色のフォームとしての目的化合物19.11 g (理論値の32.1%) が得られる。

元素分析:

計算値: C62.63 H8.76 N9.36

実測値: C62.51 H8.91 N9.18

c) 10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸-トリ-第三ブチルエステル

例7 bからの目的化合物19 g (25.40ミリモル) をイソプロパノール300 ml中に溶解させ、かつパラジウム触媒2 g (10% Pd/C) を添加する。これを、室温で一晩水素化させる。触媒を濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。

収量: 粘状油状物16.54 g (理論値の99%)

元素分析:

計算値: C58.43 H9.04 N10.65

実測値: C58.65 H9.27 N10.47

d) 10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-

1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸

例7cからの目的化合物16g(24.32ミリモル)をトリフルオロ酢酸100ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。これを蒸発させて乾燥物にし、残分を水50mlに入れ、かつ溶液を、Reill

ex(登録商標)425PVPで充填したカラムに入れる。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量：無色の吸湿性の固体10.10g(理論値の79%)

含水量：6.9%

e) 10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水70ml中に溶解した例7dからの目的化合物9g(18.38ミリモル)を、酸化ガドリニウム3.33g(9.19ミリモル)を添加し、かつ3時間90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末11.44g(理論値の94%)

含水量：2.8%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C37.32 H5.01 N10.88 Gd24.43

実測値：C37.15 H5.21 N10.65 Gd24.25

例 8

10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸

水80ml中に溶解した例7dからの目的化合物10g(20.43ミリモル

に、酸化ジスプロシウム3.81g(10.21ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末12.40g(理論値の91%)

含水量：2.7%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C37.01 H4.97 N10.79 Dy25.04

実測値：C36.85 H5.13 N10.61 Dy24.87

例 9

a) N-[2-ブロム-2-フェニルアセチル]-グリシン酸-第三ブチルエステル

塩化メチレン500ml中のグリシン-第三ブチルエステル塩酸塩50g(296.5ミリモル)及びトリエチルアミン90g(889.5ミリモル)に、0℃で、 α -ブロムフェニル酢酸クロリド72.69g(311.3ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃~5℃に保持する。これに5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をジ-イソプロピルエーテル/n-ヘキサンから再結晶させる。

収量：78.8g(理論値の81%)

元素分析：

計算値：C51.23 H5.53 N4.27 Br24.35

実測値：C51.15 H5.66 N4.11 Br24.18

b) 1-[4-(第三ブトキシカルボニル)-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル]-4,7,10-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

例9 aからの目的化合物50 g (159.14ミリモル)、1, 4, 7-トリス(第三ブトキシ-カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン(=DO3A-トリ-第三ブチルエステル)53.12 g (114.3ミリモル)、炭酸カリウム63.16 g (457.0ミリモル)及びヨウ化カリウム1 g (6ミリモル)に、アセトニトリル500 mlを添加し、かつ還流下に12時間加熱する。これを塩から濾別し、かつ濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をジクロロメタン1000 ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液それぞれ400 mlで2回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー処理(展開剤:ジクロロメタン/メタノール=20:1)後に、無色のフォームとしての目的化合物27 g(理論値の31%)が得られる。

元素分析:

計算値: C63.05 H8.86 N9.19

実測値: C62.91 H8.98 N9.02

c) 1-(4-カルボキシ-2-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル)-4, 7, 10-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

例9 bからの目的化合物26 g (34.12ミリモル)を、トリフルオロ酢酸300 ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。蒸発させて乾燥物にし、残分を水80 ml中に入れ、かつ溶液を、Reillex(登録商標)425 PVPで充填したカラムに入れる。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量: 無色の吸湿性の固体16.22 g(理論値の81%)

含水量: 8.4%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C53.62 H6.56 N13.03

実測値: C53.48 H6.71 N12.87

d) 1-(4-カルボキシ-2-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル)-4, 7, 10-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカンのカドリウム錯体

水200ml中に溶解した例9cからの目的化合物15g(27.90ミリモル)を、酸化カドリウム5.06g(13.95ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(

真空)乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量: 無色の結晶性粉末18.27g(理論値の92%)

含水量: 2.8%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C41.67 H4.66 N10.12 Cd22.73

実測値: C41.40 H4.80 N9.95 Cd22.51

例 10

a) N-(2-ブロムプロピオン)-β-アラニン

塩化メチレン500ml中のβ-アラニン40g(448.98ミリモル)及びトリエチルアミン90g(889.5ミリモル)に、0℃でα-ブロムプロピオン酸クロリド72.69g(311.3ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃~5℃に保持する。これに5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする

。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量: 62.37g(理論値の62%)

元素分析:

計算値: C32.16 H4.50 N6.25 Br35.66

実測値: C32.02 H4.65 N6.13 Br35.74

b) 10-(5-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザペンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸

アセトニトリル300ml/水200ml中に溶解した例10aからの目的化合物60g(267.80ミリモル)に、1, 4, 7-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン(=DO3A)46.38g(133.9ミリモル)、炭酸カリウム129.54g(937.3ミリモル)及びヨウ化カリウム1g(6ミリモル)を添加する。これを、還流下に12時間加熱する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール500mlに入れ、次に塩から濾別する。濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を、水300mlに入れ、かつ5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、これをRelillex(登録商標)425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含

有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体19.19g(理論値の27%)

含水量：7.8%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C49.07 H7.21 N14.31

実測値：C48.85 H7.31 N14.19

c) 10-(5-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザペンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水300ml中に溶解した例10bからの目的化合物18g(36.77ミリモル)に、酸化ガドリニウム6.66g(18.38ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末21.6 g (理論値の89%)

含水量：2.5%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C37.32 H5.01 N10.88 Cd24.43

実測値：C37.15 H5.21 N10.67 Cd24.25

例 11

a) N-(2-ブロムプロピオンル)-11-アミノウンデカン酸

塩化メチレン600ml中の11-アミノウンデカン酸30g(149ミリモル)及びトリエチルアミン45.24g(447.1ミリモル)に、0℃でα-ブロム-プロピオン酸クロリド30.65g(178.8ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃の間に保持する。これに、5%の塩酸水溶液800mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液300mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：25.55g (理論値の51%)

元素分析：

計算値：C50.01 H7.79 N4.17 Br23.76

実測値：C49.82 H7.95 N4.03 Br23.59

b) 10-(13-カルボキシー-1-メチル-2-

オキソ-3-アザトリデシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

アセトニトリル250ml/水150ml中に溶解した例11aからの目的化合物25g(74.35ミリモル)に1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(=DO3A)12.88g(37.18ミリモル)、炭酸カリウム35.97g(260.3ミリモル)及びヨウ化カリウム1g(6ミリモル)を添加する。これを、還流下に12時間加熱する

。これを真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール300ml中に入れ、次に塩から濾別する。この濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水300ml中に入れ、5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、これをReillex（登録商標）425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含む画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール／アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体6.63g（理論値の27%）

含水量：8.9%

元素分析（乾燥物質について計算）：

計算値：C55.89 H8.54 N11.64

実測値：C55.71 H8.70 N11.57

c) 10-（13-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザトリデシル）-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカノン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水80ml中に溶解した例11bからの目的化合物6（9.97ミリモル）に、酸化ガドリニウム1.81g（10.21ミリモル）を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を、90%の2-プロパノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末6.75g（理論値の87%）

含水量：2.9%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C44.49 H6.40 N9.26 Gd20.80

実測値：C44.28 H6.55 N9.11 Gd20.63

例 12

a) N-（2-ブロムプロピオニル）-アラニン

塩化メチレン600ml中のアラニン30g(336.7ミリモル)及びトリエチルアミン102.2g(1010.2ミリモル)に、0℃で α -ブロム- β -ロピオン酸クロリド69.26g(404ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃の間に保持する。これに、5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液400mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量: 52.05g (理論値の69%)

元素分析(無視物質について計算):

計算値: C32.16 H4.50 N6.25 Br35.66

実測値: C32.33 H4.70 N6.13 Br35.41

b) 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザペンチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-三酢酸

アセトニトリル300ml/水200ml中に溶解した例12aからの目的化合物50g(223.2ミリモル)に、1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン(=D03A)38.65g(111.6ミリモル)、炭酸

カリウム108g(781.2ミリモル)及びヨウ化カリウム1g(6ミリモル)を添加する。これを、還流下に12時間攪拌する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール500mlに入れ、次に塩から濾別する。濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水300mlに入れ、かつ5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、Reillex(登録商標)425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量: 無色の固体17.72g (理論値の30%)

含水量: 7.5%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C49.07 H7.21 N14.31

実測値：C 49.23 H 7.38 N 14.15

c) 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザペンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム酢酸

水150ml中に溶解した例12bからの目的化合物15g(30.64ミリモル)に、酸化ガドリニウム5.55g(15.32ミリモル)を添加し、かつ

3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末18.22g(理論値の90%)

含水量：2.6%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C 37.32 H 5.01 N 10.88 G d 24.43

実測値：C 37.13 H 5.20 N 10.61 G d 24.41

例 13

a) N-(2-ブロムプロピオニル)-バリリン

塩化メチレン600ml中のバリリン40g(341.4ミリモル)及びトリエチルアミン103.7g(1024ミリモル)に、0℃でα-ブロム-プロピオン酸クロリド70.2g(409.7ミリモル)を添加する。この場合、温度を0℃～5℃の間に保持する。これに、5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする

。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：59.39g(理論値の69%)

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C 38.11 H 5.60 N 5.56 Br 31.69

実測値：C38.01 H5.75 N5.41 Br31.48

b) 10-(4-カルボキシ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-3-アザヘキシル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸

アセトニトリル200ml/水200ml中に溶解した例13aからの目的化合物55g(218.2ミリモル)に、1, 4, 7-トリスカルボキシメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(=D03A)37.8g(109.7ミリモル)、炭酸カリウム106.13g(767.9ミリモル)及びヨウ化カリウム1g(6ミリモル)を添加する。これを、還流下に12時間加熱する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール500ml中に入れ、次に塩から濾別する。濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水300ml中に入れ、かつ5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、Reillex(登録商標)425PVPで充填したカラムにより精製する。こ

れを、水で溶離する。生成物を含有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体17.57g(理論値の29%)

含水量：6.3%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C51.05 H7.59 N13.53

実測値：C51.18 H7.70 N13.39

c) 10-(4-カルボキシ-1, 5-ジメチル-2-オキソ-3-アザヘキシル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水150ml中に溶解した例13bからの目的化合物15g(28.98ミリモル)に、酸化ガドリニウム5.25g(14.49ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末18.57g（理論値の93%）

含水量：2.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C39.33 H5.40 N10.42 Cd23.41

実測値：C39.17 H5.55 N10.31 Cd23.27

例 14

a) N-(2-ブロムアセチル)-グリシン-第三ブチルエステル

塩化メチレン500ml中のグリシン-第三ブチルエステル塩酸塩50g（296.5ミリモル）及びトリエチルアミン90g（889.5ミリモル）に、0℃で α -ブロム-酢酸ブロミド77.8g（385.5ミリモル）を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃に保持する。これに、5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジイソプロピレンエーテル/*n*-ヘキサンから再結晶させる。

収量：30.5g（理論値の61%）

元素分析：

計算値：C38.11 H5.60 N5.56 Br31.69

実測値：C38.92 H5.76 N5.38 Br31.42

b) 10-[4-(第三ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-三酢酸-トリ-第三ブチルエステル

例14aからの目的化合物20.35g（80.70ミリモル）、1,4,7-トリス（第三ブトキシカルボキシメチル）-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン（=DO3A-トリ-第三ブチル）エステル）25g（53.8ミリモル）、炭酸カリウム29.74g（215.8ミリモル）及びヨウ化カリウム1g（6ミリモル）に、アセトニトリル200mlを添加し、かつ還流下に

12時間加熱する。これを、塩から濾別し、かつ濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジクロロメタン800ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液200mlで2回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー（展開剤：ジクロロメタン/メタノール=20:1）後に、無色のフォームとしての目的化合物25.09g（理論値の68%）が得られる。

元素分析：

計算値：C59.54 H9.26 N10.21

実測値：C59.35 H9.42 N10.03

c) 10-[4-カルボキシ-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,
10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

例14bからの目的化合物25g（36.45ミリモル）をトリフルオロ酢酸300ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。これを、蒸発させて乾燥物にし、残分を水80ml中に入れ、かつ溶液を、Reillex（登録商標）425 PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含む画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量：無色の吸湿性の固体15.24g（理論値の84%）

含水量：7.3%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C46.85 H6.77 N15.18

実測値：C46.61 H6.95 N15.02

d) 10-[4-カルボキシ-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,
10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体
水200ml中に溶解した例14cからの目的化合

物15g（32.50ミリモル）に、酸化ガドリニウム5.86g（16.25ミリモル）を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを、蒸発させ

て（真空）乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末18.92g（理論値の92%）

含水量：2.7%

元素分析（無水物質について計算）

計算値：C35.11 H4.58 N11.37 Gd25.54

実測値：C34.92 H4.71 N11.14 Gd25.33

以下の実施例は、本発明による大環状金属錯体カルボン酸の使用の説明に用いる：

例 15

N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとするN-(5-D3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミドの24量体Gd錯体

例1d中で記載したN, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-24量体ポリアミン4.2g（0.7ミリモル）を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の3%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24量体アミン-ヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ（3.3g、定量的）、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。例4b中で記載した10-[4-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のGd錯体31.74g（50.4ミリモル、3倍の過剰量）を、熱時にホルムアミド250ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシー-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン（EEDQ, Fluka）13.69g（55.4ミリモル）、上記のテトラコサヒドロプロミド3.3g（0.7ミリモル）及びトリエチルアミン1.70g（16.8ミリモル）を添加し、かつ室温で

晩攪拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を濾別し、かつ濾液をAmicon（登録商標）YM3限外濾過膜（カットオフ3000Da）により脱塩す

るかもしれない低分子量含量から精製する。引き続き、滞留物を凍結乾燥させる。

収量：10.46g（理論値の78%）

H₂O含量（Karl-Fischer）：9%

Gd測定（AAS）：18.8%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C40.26 H5.35 N13.24 Gd21.62

実測値：C40.07 H5.32 N13.14 Gd21.43

MALDI-MS（Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry：例えばF. Hillenkamp, M. Karas, R. Beavis, B. T. Chait, Anal. Chem.63, 1193A（1991年））は、 m/z = 約17.470（24量体）、約16.960（23量体）及び約16.480（22量体）での信号を示し、これにより、以下の分布： m/z = 約17.450（24量体）、約16.830（23量体）、約16.230（22量体）、約15.680（21量体）、約15.070（20量体）及び14.450（19量体）での信号を示す例1kにより得られた生成物よりも少ない副生成物分布である。

例 16

N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリ

アミドをベースとするN-(6-DO3A-イル-5-オキソ-4-アザヘプタノイル)-カスケードポリアミドの24量体Gd錯体

例1d中で記載したN, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-24量体ポリアミン4.2g（0.7ミリモル）を氷酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に、氷酢酸中の33%の臭化水素を添

加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24量体アミン-ヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ(3.3g、定量的)、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。

例10c中で記載した10-(5-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-三酢酸のGd錯体32.45g(50.4ミリモル、3倍の過剰量)を、熱時にホルムアミド250ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ, Fluka)13.69g(55.4ミリモル)、上記のテトラコサヒドロプロミド3.3g(0.7ミリモル)及びトリエチルアミン1.7

0g(16.8ミリモル)を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を濾別し、かつ濾液をAmicon(登録商標)YM3限外濾過膜(カットオフ3000Da)により脱塩するかもしれない低分子量含量から精製する。引き続き、滯留物を凍結乾燥させる。

収量:10.53g(理論値の77%)

H₂O含量(Karl-Fischer):9%

Gd測定(AAS):18.5%

元素分析(無水物質について計算):

計算値:C41.12 H5.52 N12.99 Gd21.21

実測値:C40.95 H5.62 N12.78 Gd21.01

MALDI-MSは、m/z=約17,790(24量体)、約17,180(23量体)及び16,540(22量体)での信号を示している。

例17

例3c)中で記載した32量体アミンをベースとするN-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)カスケードポリアミドの32量体ジスプロシウム錯体

例3c)中で記載した32量体ベンジロキシカルボニルアミン8.35g(

1 ミリモル) を氷酢酸中に

溶解させ、かつ攪拌下に氷酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた32-アミノヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ(定量的収量)、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。

例5中で記載した10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のDy錯体60.96g(96ミリモル、3倍の過剰量)を、熱時にホルムアミド500ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDDQ, Fluka)26.1g(105.6ミリモル)、上記のドトリアコンターヒドロプロミド1ミリモル及びトリエチルアミン3.24g(32ミリモル)を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を濾別し、かつ濾液をAmicon(登録商標)YM3限外濾過膜(カットオフ3000Da)により脱塩するかもしれない低分子量含量から精製する。引き続き、滞留物を凍結乾燥させる。

収量: 19.0g(理論値の75%)

H₂O含量(Karl-Fischer): 6%

Dy測定(AAS): 19.7%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C39.98 H5.35 N13.19 Dy21.85

実測値: C39.83 H5.26 N13.28 Dy21.51

MALDI-MSは、 m/z =約23,800(32量体)、約23,200(31量体)及び22,600(30量体)での信号を示している。

細胞外造影剤を用いる生体内での比較例

例1k)中で記載した化合物の血液プール剤としての適性は、以下の試験で判明する。

試験動物として、5匹の体重300～350gのオスの(Schering-SPF-)ラットを使用する。試験の前に、腹部を切開し、腸を移動させ、次に奥の腹膜を貫通して外科用の針を用いて両側の腎臓血管(動脈+静脈)を結紮させる。引き続き腹腔を再度縫合する。この後、それぞれの動物に、以下の造影剤溶液0.3ml(それぞれ50ミリモル/l)を静脈投与する:以下化合物1と呼称する例1k)からの化合物それぞれ1部と、以下化合物2と呼称する、欧州特許第448191号明細書中の規定と同様にして製造した10-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカンのジスプロシウム錯体とからなる混合物。総頸動脈中のカ

テーテルを介して、血液試料を以下の時点:注射後15秒、30秒、45秒、60秒、90秒、3分、5分、10分、15分で採取する。取得した血液試料中は、それぞれ並行して、ガドリニウム(Gd)及びジスプロシウム(Dy)の濃度を、原子発光分析(ICP-AES)を用いて測定する。注入した造影剤化合物1(Gd)及び化合物2(Dy、比較物質)の血清中の残留量は、同じ動物中の異なる標識付けによって比較することができる。腎臓による排出が不可能であるので、血液濃厚液の廃棄物は、血清中での分布及び間質組織中への拡散にのみ戻ることができる。

結果:間質中への化合物1の拡散は、細胞外造影剤の化合物2と比較して明らかに遅くなっている(図1を見よ)。

細胞外造影剤(化合物2)は、注射後3～5分後には早くも並行に達しているような程度に迅速に肉体の間質腔中に拡散している(一定の血清濃度によって示される)。これとは異なり、カスケードポリマー(化合物1)の場合には、常により高い血液濃度だけが測定されるのではなく(一定の分布の容積に関する)、15分間の全検査期間にわたっても、なお平衡が達成されていない(間質組織中への極めて緩徐に進行する拡散のみに関する)。これは、化合物1が、血液プール造影剤として働いているということである。

ホルモットのリンパ節投与の例

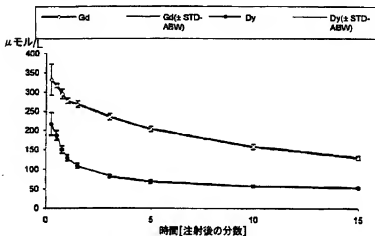
例 1 k で記載した本発明による化合物を、皮下投与（体重 1 k g 当たりガドリニウム 10 μ モル、後ろ足 s. c. ）の 30 分から 24 時間後に、刺激したホルモット（完全なフロイントアジュバント；それぞれ 0. 1 m l、筋内、左右の大腿及び下腿；試験物質の投与の 2 週間前）に、そのリンパ節投与に関して、3 つの連続したリンパ節測点（膝窩、鼠径部、腸骨窩）で検査した。この場合、以下に一覧にした結果（I C P - A E S を用いるガドリニウム濃度の測定）が得られた：

リンパ節除去の 時間	3箇所並んだリンパ節部位のガドリニウム濃度 [μ モル/l] [用量%/組織g]			
	膝窩	鼠径部	腸骨窩	比
注射後 30 分	921 μ モル/l 20.1 %	387 μ モル/l 8.5 %	215 μ モル/l 4.7 %	10 : 4.2 : 2.1
注射後 90 分	659 μ モル/l 14.4 %	120 μ モル/l 2.6 %	68 μ モル/l 1.5 %	10 : 1.8 : 1.0
注射後 4 時間	176 μ モル/l 3.9 %	79 μ モル/l 1.7 %	47 μ モル/l 1.0 %	10 : 4.5 : 2.7
注射後 24 時間	62 μ モル/l 1.4 %	13 μ モル/l 0.3 %	28 μ モル/l 0.6 %	10 : 2.1 : 4.5

【図1】

第1図

結紮した胃腸脈管を有するラットにおけるGd（化合物1）及びDy（化合物2）の濃度



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Cl. Classification No.
PC1/EP 97/06593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D257/02 A61K49/00

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
A	EP 0 430 863 A (SCHERING AG.) 5 June 1991 cited in the application see claims	1-8
P.Y	DE 195 49 286 A (SCHERING AG.) 26 June 1997 see claims	1-8
P.Y	DE 195 25 924 A (SCHERING AG.) 9 January 1997 see claims	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Priority family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- *1 document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *2 earlier document but published on or after the international filing date
- *3 document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *4 document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *5 document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *6 later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- *7 document of particular relevance: the claimed invention cannot be carried out or carried out advantageously in an inventive step unless the document is taken into account
- *8 document of particular relevance: the claimed invention cannot be carried out or carried out advantageously in an inventive step unless the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *9 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 1998

Date of mailing of the international search report

22/04/1998

Name and mailing address of the ISA

Eurospan Patent Office, P.O. 5010 Palenstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3740, 31 351 494 44,
Fax: (+31-70) 340-3078

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/06593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 430863 A	05-06-91	DE 3938992 A	23-05-91
		AT 122698 T	15-06-95
		AU 694453 B	18-12-97
		AU 6685990 A	30-05-91
		CA 2030472 A	22-05-91
		DE 59009093 D	22-06-95
		ES 2073006 T	01-08-95
		FI 905744 A	22-05-91
		IE 69317 B	04-09-96
		IL 96434 A	24-01-95
		JP 3246234 A	01-11-91
		NO 178032 B	02-10-95
		PT 95944 A	13-09-91
		US 5650136 A	22-07-97
		US 5364614 A	15-11-94
DE 19549286 A	26-06-97	AU 1032897 A	17-07-97
		WO 9723245 A	03-07-97
OE 19525924 A	09-01-97	AU 6358696 A	05-02-97
		WO 9702051 A	23-01-97

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), AL, AM, AU, A
Z, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU
, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, L
S, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX
, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U
Z, VN, YU, ZW